



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 563 731 A1**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **93104655.1**

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/765, F02D 41/26**

22 Anmeldetag: **22.03.93**

30 Priorität: **28.03.92 DE 4210220**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**06.10.93 Patentblatt 93/40**

84 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
**D-65926 Frankfurt(DE)**

72 Erfinder: **Kessler, Kurt, Dr.**  
**Am kühlen Grund 3**  
**W-6237 Liederbach(DE)**  
Erfinder: **Schmidtberger, Rudolf**  
**Salegrund 1**  
**W-3550 Marburg(DE)**  
Erfinder: **Müllner, Stefan, Dr.**  
**Friedrich-Ebert-Strasse 43**  
**W-6203 Hochheim(DE)**  
Erfinder: **Granzer, Erno, Dr. Dr.**  
**Falkensteiner Strasse 24**  
**W-6233 Kelkheim/Taunus(DE)**

54 **Arzneimittel aus Polyhydroxymethylenderivaten, Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung.**

57 Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, enthaltend einen wirksamen Gehalt eines Polyhydroxymethylens mit aufgepfropften oxyethylierten Alkoholen und/oder oxyethylierten Carbonsäuren.  
Das Arzneimittel wird verwendet zur Behandlung von Dyslipoproteinämien.

EP 0 563 731 A1

Die Erfindung betrifft Arzneimittel enthaltend Polyhydroxymethylenderivate und ihre Verwendung zur Behandlung von Dyslipoproteinämien.

Gegenwärtig werden zur Behandlung von Dyslipoproteinämien verschiedene Strategien je nach Art und Schwere des Krankheitsbildes, der Patienten-Historie und der Einflüsse anderer Risikofaktoren, angewandt.

5 Durch die Entwicklung und Markteinführung der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist es seit neuerer Zeit möglich, gezielt in die Cholesterinbiosynthese, insbesondere in die Cholesterinbiosynthese der Leber einzugreifen, um so den Plasmacholesterinspiegel wirksam zu senken. Die schon seit einiger Zeit auf dem Markt befindlichen Lipidsenker, wie z. B. Gallensäuresquestrantien (Colestyramin), Antioxidantien (Probucol), Fibrate (Bezafibrat, Clofibrat), Nikotinsäure und Derivate (Acipimox), Neomycin und Pflanzensterole (Sitosterol), Hormone und omega-3-Fettsäuren sind damit zwar nicht gänzlich unbedeutend geworden, 10 besitzen aber seither nur noch Bedeutung für spezielle Indikationen.

Nachteilig bei den meisten genannten Lipidsenkern sind ihre doch zum Teil erheblichen Nebenwirkungen, so daß sich ihr Einsatz z. T. nur noch bei der Reinfarktprophylaxe und bei ererbter Dyslipoproteinämie rechtfertigen läßt. Nach den Ergebnissen der großangelegten klinischen Studien der letzten Jahre, z. B. 15 Framingham Study und Helsinki Heart Study, müßte man aber erheblich früher bei erhöhten Cholesterinwerten, insbesondere bei jungen Menschen und Menschen mittleren Alters, medikamentös eingreifen, um wirksam gegen die Todesursache Nr. 1 in der westlichen Welt, die Atherosklerose, vorzugehen. Dies führt jedoch unmittelbar zu Akzeptanzproblemen bei den Patienten, die wegen des fehlenden Gefühls krank zu sein, das Risiko nicht einsehen können und somit auch nicht bereit sind, Nebenwirkungen zu akzeptieren, 20 wo sich simultan keine spürbare Wirkung einstellt. Andererseits bedeuten strenge diätetische Maßnahmen bei bescheidener Wirksamkeit oft weit erheblichere Einschränkungen für die Patienten als die Belastung mit bekannten Nebenwirkungen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, dem Wunsch der behandelnden Ärzte entsprechend, einen Lipidsenker zur Verfügung zu stellen, der

- 25 1. keine oder nur geringfügige Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung zeigt,
2. sich durch eine hohe Palatibilität auszeichnet und in einer für den Patienten idealen Formulierung, z. B. Tablette, Kapsel, Dragee o. ä. zur Verfügung zu steht und
3. wirksam und effizient den Plasmacholesterinspiegel senkt.

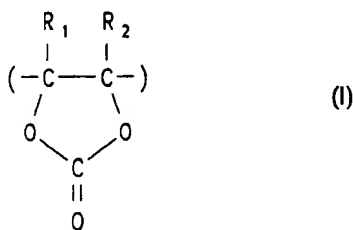
Idealer Weise sollten dies nicht systemisch wirkende Arzneimittel sein, welche so beschaffen sein 30 müssen, daß sie die Darmpassage in nicht resorbierbarer und nicht degradierbarer Art und Weise überstehen.

Zusätzlich muß, wie bei allen Arzneimitteln, eine toxikologische Unbedenklichkeit gegeben sein.

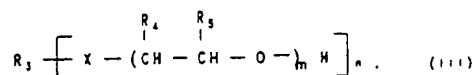
Die genannten Anforderungen werden überraschenderweise durch ein Arzneimittel erfüllt, das mindestens ein Polyhydroxymethylen mit aufgepfropften oxyethylierten Alkoholen und/oder oxyethylierten Carbon- 35 säuren enthält.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt eines Polyhydroxymethylens mit aufgepfropften oxyethylierten Alkoholen und/oder oxyethylierten Carbon- säuren.

Bei dem Polyhydroxymethylen mit aufgepfropften oxyethylierten Alkoholen und/oder oxyethylierten 40 Carbonsäuren handelt es sich um ein Polymerisat, im wesentlichen enthaltend Einheiten (I) und/oder (II) als Bestandteile des Basispolymeren



worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten und gegebenenfalls kleiner Mengen von weiteren Monomer-Einheiten, wobei das Basispolymere noch Einheiten kovalent gebunden hält, die sich ableiten von mindestens einer Verbindung der Formel (III)



worin die Symbole  $R_3$ ,  $X$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $m$  und  $n$  die folgende Bedeutung haben:

- $R_3$  einen Kohlenwasserstoffrest mit 4 bis 30 Kohlenstoff-Atomen, vorzugsweise einen Alkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoff-Atomen, vorzugsweise mit 12 bis 20 Kohlenstoff-Atomen oder einen Arylrest mit 6 bis 14 Kohlenstoff-Atomen, vorzugsweise mit 6 bis 10 Kohlenstoff-Atomen, vorzugsweise einen Phenylrest, wobei dieser Aryl(Phenyl)-rest gegebenenfalls mit einem, vorzugsweise 1 bis 3 Alkylresten mit 4 bis 30 Kohlenstoff-Atomen, vorzugsweise 12 bis 20 Kohlenstoff-Atomen, substituiert sein kann;
- $X$  -O-, -NH- und/oder -COO-, vorzugsweise -COO- und/oder -O-;
- $R_4$  und  $R_5$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen einwertigen Kohlenwasserstoffrest, insbesondere einen Alkylrest, mit 1 bis 8 Kohlenstoff-Atomen, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste  $R_4$  und  $R_5$  Wasserstoff ist;
- $m$  eine ganze Zahl von 1 bis 40, vorzugsweise 5 bis 35;
- $n$  eine ganze Zahl von 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2.

Das Basispolymere des Polymerisates besteht im wesentlichen, vorzugsweise zu mindestens 90 Gew.-%, aus den obigen Einheiten (I) und/oder (II)  $R_1$  und  $R_2$  bedeuten, vorzugsweise einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere einen solchen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele hierfür sind: der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, 2-Ethyl-hexyl-, n-Heptyl-, Cyclopentyl-, Phenyl-, Toly-, Benzyl- oder Xylylrest.

Besonders bevorzugt stehen die Reste  $R_1$  und  $R_2$  für Wasserstoff.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausgestaltungsform der Erfindung beträgt die Menge an Einheiten (II) mehr als 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge von (I) und (II), d. h. die Cyclocarbonatgruppen von (II) sind mehrheitlich zu Hydroxygruppen verseift. Insbesondere beträgt die Menge an (II) mindestens 95 Gew.-% und besonders bevorzugt 100 Gew.-%.

Gegebenenfalls kann das Basispolymere noch geringe Mengen anderer Monomer-Einheiten enthalten, die sich von Monomeren ableiten, die mit Vinylencarbonat bzw. dessen Derivaten copolymerisierbar sind. Diese Monomeren können auch hydrophile oder vernetzende Gruppen aufweisen. Als Beispiele für derartige Monomere seien hier aufgeführt: Vinylpyrrolidon, (Meth)Acrylsäurealkylester mit jeweils 2 bis 6 C-Atomen in der Alkylgruppe, Hydroxyalkylester der (Meth)Acrylsäure mit 2 bis 6 C-Atomen in der Alkylgruppe, N-Vinyl-N-alkylacetamid ( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl), Vinylacetat, Divinylether von Glykolen wie Ethylenglykoldivinylether, Butandioldivinylether, Hexandioldivinylether, N,N'-Alkylbis(meth)acrylamide mit bis zu 12 C-Atomen, vorzugsweise bis zu 6 C-Atomen enthaltenden geradkettigen oder verzweigten Alkylresten wie N,N'-Methylenbisacrylamid, N,N'-Ethylenbisacrylamid, N,N'-Hexamethylenbisacrylamid, N,N'-Ethylenbisacrylamid, Glyoxalbisacrylamid (1,2-Bisacrylamido-1,2-dihydroxyethan), Bisacrylamido-essigsäure, Ethylenglykol-bis-methacrylsäure-glykol-bis-methacrylsäureester, Butandiolbismethacrylsäureester, Triallylcyanurat, Trisacryloylperhydrotriazin, Divinylbenzol, Adipinsäuredivinylester, N,N'Divinylethylenharnstoff, N,N'-Divinylpropylenharnstoff, Ethylen-bis-3-(N-vinylpyrrolidon), N,N'-Divinyldiimidazolyl(2,2') und 1,1'-Bis(3,3'-vinylbenzimidazol-2-on)-1,4-butan, Vinylacrylat, Allylmethacrylat, Acryl- und Methacrylsäureester mit 5 bis 12 C-Atomen im Alkylrest, (Meth)Acrylnitril, Vinylester mit 4 bis 18 C-Atomen in dem Carbonsäurerest, wie Vinylbutyrat, Vinylstearat, und Vinylester verzweigter Carbonsäuren mit 10 bis 12 C-Atomen; weiterhin Vinylaromaten, wie Styrol oder  $\alpha$ -Methylstyrol.

Es können auch mehrere sich von diesen Monomeren ableitende Einheiten im Basispolymeren enthalten sein.

Die Menge dieser Monomer-Einheiten - falls vorhanden - übersteigt im allgemeinen nicht 15 Gew.-% und beträgt bevorzugt höchstens 10 Gew.-%, jeweils bezogen auf das gesamte Basispolymere.

Bevorzugt besteht das Basispolymere jedoch nur aus den Einheiten (I) und/oder (II).

Das Basispolymere enthält Einheiten, die sich von mindestens einer Verbindung der Formel (III) ableiten. Diese Einheiten können dabei auch von verschiedenen Verbindungen der Formel (III) stammen, d. h. es können bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Polymerisate auch Gemische der verschiedenen Verbindungen gemäß Formel (III) zum Einsatz kommen.

Die Menge dieser Einheiten gemäß (III) beträgt im Regelfall bis zu 30 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%, und insbesondere 7 bis 15 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Basispolymere.

In der obigen Formel (III) bedeuten die einzelnen Substituenten bevorzugt folgendes:

5	$R_3$	ein verzweigter, vorzugsweise aber unverzweigter Alkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoff-Atomen, vorzugsweise 12 bis 20 Kohlenstoff-Atomen. Beispielfhaft seien genannt: Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Hexadecyl-, Octadecyl-, Eikosyl-.
10	$X$	-O-; -NH- und/oder -COO-; insbesondere -O-;
	$R_4$ und $R_5$	Wasserstoff oder Methyl, insbesondere Wasserstoff;
	$m$	eine ganze Zahl von 5 bis 35;
	$n$	1 oder 2, insbesondere 1.

Bevorzugte Vertreter der Formel (III) sind dementsprechend oxethylierte, einbasische, aliphatische Carbonsäuren ((C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkyl), wobei auch Gemische derartiger Säuren (z. B. Fettsäuren) in Frage kommen. Als besonders bevorzugte Vertreter sind hier oxethylierte einwertige, aliphatische Alkohole ((C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkyl) zu nennen, die bevorzugt primär sind. Auch hier sind Gemische derartiger Alkohole (z. B. Fettalkohole) verwendbar.

Mögliche Vertreter der Formel (III) sind beispielsweise auch oxethylierte, einwertige, insbesondere primäre Amine (X = -NH-), oxethylierte Hydroxycarbonsäuren (X = -O- und -COO-, n = 2), oxethylierte aromatische Carbonsäuren ( $R_3$  = Phenyl) oder mehrwertige/mehrbasische Alkohole/Carbonsäuren (n > 1).

Bevorzugt sind demnach Polyhydroxymethylene, jeweils enthaltend Einheiten von oxethylierten, einbasischen, aliphatischen Carbonsäuren ((C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkyl) oder insbesondere oxethylierten einwertigen, aliphatischen Alkoholen ((C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkyl) in bevorzugten Mengen von 1 bis 20 Gew.-%, insbesondere von 7 bis 15 Gew.-%.

Das Basispolymere und die Einheiten, abgeleitet von den Verbindungen gemäß Formel (III) sind durch kovalente Bindungen miteinander verknüpft. Dabei sollte der überwiegende Teil der im Polymerisat eingebauten Einheiten, abgeleitet von den Verbindungen gemäß Formel (III) auf das Basispolymere aufgepfropft sein. Daneben ist auch der Einbau als Endgruppen denkbar. Bei größeren Zahlenwerten für m, d. h. bei längeren Polyetherresten kann es auch zu einer Pfpfung von Polyvinylencarbonatketten auf die alkoxylierten Verbindungen gemäß Formel (III) kommen.

Die Herstellung dieser Verbindungen wird in der DE-A-34 13 904 beschrieben.

Die Wirkung der beschriebenen Polyhydroxymethylenderivate beinhaltet die Adsorption von diätetischem Cholesterin und die sich daraus ergebende Resorptionshemmung. Diese Hemmung führt zu einer spürbaren Senkung des Serumcholesterinspiegels. Da das Medikament selbst nicht resorbierbar ist, ist auch nicht damit zu rechnen, daß Nebenwirkungen wie beim systemisch wirksamen Lipidsenker auftreten. Ein weiterer Vorteil der Polyhydroxymethylenderivate besteht in ihrer absoluten Geschmacks- und Geruchsneutralität und ihrer angenehmen Konsistenz, aufgrund derer zur Formulierung von Patienten-Compliance erhöhen den Zubereitungen keinerlei Zuschläge verwandt werden müssen.

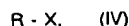
Die vorgeschlagene Dosierung der erfindungsgemäß angewandten Polyhydroxymethylenderivate liegt nach den Daten der Tierversuchsergebnisse pro Tag bezogen auf 1 kg Körpergewicht im Bereich von 50 mg bis 5 g, vorzugsweise bei Dosen von 75 mg bis 1000 mg, besonders bevorzugt bei Dosen von 100 mg bis 500 mg und ganz besonders bevorzugt bei Dosen von 125 mg bis 300 mg.

Ein weiterer überraschender Befund ist, daß eine Kombination der genannten Polyhydroxymethylenderivate mit anderen Gallensäuresequestrantien, wie z.B. Cholestyramin oder Colestipol oder insbesondere mit unvernetzten oder vernetzten alkylierten Polyethyleniminderivaten sowie mit anderen Lipidsenkern wie Fibraten, Probucol, Sitosterin, Nicotinsäure(derivaten) oder HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren möglich ist und die Verwendung dieser Kombination bei mindestens gleichbleibender oder sogar gesteigerter Wirkung eine Dosisverminderung bei den Polyhydroxymethylenderivaten zuläßt.

Gegenstand der Erfindung ist daher ebenso ein Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer wirksamen Kombination aus zumindest einem Polyhydroxymethylen mit aufgepfropften oxyethylierten Alkoholen und/oder oxyethylierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (I) bis (III) und zumindest einem unvernetzten oder vernetzten alkylierten Polyethyleniminderivat, einem anderen Gallensäuresequestrans, z.B. Cholestyramin oder Colestipol oder einem anderen Lipidsenker, z.B. Fibrat, Probucol, Sitosterin, ein(e) Nicotinsäure(derivat) oder ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor oder mit mehreren der obengenannten Polyethyleniminderivaten und/oder mehreren weiteren Gallensäuresequestrantien und/oder anderen Lipidsenkern.

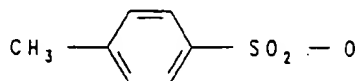
Die Herstellung der erfindungsgemäß angewandten Polyethyleniminderivate ist in der DE-A-39 01 527 und den deutschen Patentanmeldungen P 41 31 507.3 und P 41 31 506.5 beschrieben. Die übrigen genannten Gallensäuresequestrantien bzw. Lipidsenker sind kommerziell erhältlich.

Die unvernetzten und vernetzten alkylierten Polyethylenimine sind dadurch charakterisiert, daß das Ausgangspolyethylenimin ein Molekulargewicht von 10 000 bis 10 000 000 aufweist und das Alkylierungsmittel die Formel (IV) besitzt



10 worin

X Chlor, Brom, Jod,  $CH_3-SO_2-O$ -oder



15 ist und

20 R ein geradkettiger, verzweigter oder cyclischer  $C_1$  bis  $C_{30}$ -Alkylrest ist, der gegebenenfalls substituiert ist mit einem mono- oder bicyclischen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 5 bis 10 Ringkohlenstoffatomen oder mit einem Phenylrest, und der im Falle eines vernetzten alkylierten Polyethylenimines als Vernetzungsmittel ein  $\alpha,\omega$ -Dihalogenalkan mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein höher funktionelles Halogenalkan mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen enthält.

25 Im Alkylierungsmittel, R-X ist X vorzugsweise Chlor oder Brom. Sofern R ein geradkettiger Rest ist, wird ein primärer Alkylrest bevorzugt.

Vorzugsweise sind die geradkettigen oder verzweigten  $C_1$  bis  $C_{30}$ -Alkylreste mit den genannten Ringsystemen substituiert. Bevorzugt sind die Substituenten über Spacer mit 1 bis 4  $CH_2$ -Gruppen mit dem Polyethylenimin verknüpft. Als monocyclischer gesättigter Substituent ist insbesondere der Cyclohexylrest geeignet. Ein geeigneter bicyclischer Kohlenwasserstoffrest ist z. B. Dekalin. Ein besonders geeignetes Alkylierungsmittel, dessen Alkylrest mit Phenyl substituiert ist, ist Benzylbromid. Als Alkylierungsmittel mit einem geradkettigen Alkylrest kommt vorzugsweise Butylchlorid in Betracht.

Handelt es sich um geradkettige oder verzweigte Reste R, so werden sowohl vernetzte als auch unvernetzte Polyethylenimine bevorzugt.

35 Steht R in Formel (IV) für einen cyclischen  $C_5$  bis  $C_{30}$ -Alkylrest, so kann dieser monocyclisch, bicyclisch, tricyclisch oder polycyclisch sein, ggf. auch verbrückt.

Insgesamt bevorzugt sind unvernetzte cyclische Polyethylenimine, insbesondere solche, in denen R Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, einen bicyclischen Rest wie Decalyl, Hydrindanoyl, einen verbrückten Rest wie Norbornyl, oder einen polycyclischen Rest wie Cyclopentanoperhydrophenanthren und ein davon abgeleitetes Ringsystem oder Derivat bedeutet.

40 Erfindungsgemäß werden vorzugsweise Polyethylenimine mit einem Molekulargewicht über 100 000 eingesetzt.

Die Alkylierung als solche kann in mehreren Teilschritten erfolgen. Dadurch besteht die Möglichkeit, verschiedene Substituenten am gleichen Polymeren zu fixieren.

45 Das Verhältnis des eingesetzten Alkylierungsmittels zu den Aminogruppen des Polyethylenimins beträgt 0,2:1 bis 5:1, vorzugsweise 0,5:1 bis 2:1.

Durch die Reaktion mit Alkylierungsmittel wird ein Teil der sekundären Aminogruppen der Kette in tertiäre und quartäre Strukturen überführt. Die Bildung von tertiären Aminogruppen wird bevorzugt.

Als Vernetzungsmittel eignen sich z. B. Di- und Trihalogenalkane, vorzugsweise  $\alpha,\omega$ -Dihalogenalkane wie z. B. 1,6-Dibromhexan und 1,10-Dibromdecan. Die Menge des Vernetzungsmittels beträgt vorzugsweise 2 bis 50 25 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Alkylierungsmittel.

Unter Verwendung bioinertter Trägerstoffe, wie Aktivkohle, Cellulose, Chitosan, Cyclodextrinen, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol oder Polyarylsäure(n)derivaten, z.B. Carbopol, sowie gegebenenfalls weiterer Zusatz- und/oder Hilfsstoffe werden die Arzneimittel in eine geeignete Darreichungsform, wie Tabletten, 55 Kapseln, Dragees etc. gebracht.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel, enthaltend eine Kombination aus mindestens einem Polyhydroxymethylenderivat und mindestens einem weiteren Gallensäuresequestrans oder einem anderen Lipidsenker, besonders bevorzugt jedoch die Kombination aus Polyhydroxymethylenderivat(en) und

Polyethyleniminderivat(en), zeigen besonders vorteilhafte Eigenschaften, insbesondere im Vergleich mit Arzneimitteln, ausschließlich enthaltend Polyhydroxymethylenderivate. So kann die Dosierung der Polyhydroxymethylenderivate in der kombinierten Anwendung bei gleichbleibender oder verbesserten Wirksamkeit gegenüber der alleinigen Anwendung reduziert werden.

5 Die vorgeschlagenen Dosierungen für die Bestandteile des vorstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen Arzneimittels liegen nach den Daten von Tierversuchsergebnissen für die Polyhydroxymethylenderivate pro Tag bezogen auf 1 kg Körpergewicht im Bereich von 50 mg bis 5 g, vorzugsweise bei 75 mg bis 1 000 mg, besonders bevorzugt bei 100 mg bis 500 mg und ganz besonders bevorzugt bei 125 mg bis 300 mg und für die weiteren Gallensäuresequestrantien, insbesondere die Polyethyleniminderivate, pro Tag bezogen auf 1 kg Körpergewicht im Bereich von 10 mg bis 10 g, vorzugsweise von 25 mg bis 5 g, besonders  
10 bevorzugt von 40 mg bis 500 mg und ganz besonders bevorzugt bei 50 mg.

Die therapeutische Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Arzneimittels wird anhand der Ergebnisse eines Tierversuchs an Kaninchen demonstriert.

15 Tierversuch:

Wirkung von Polyhydroxymethylenderivaten auf die Serumcholesterinkonzentration hypercholesterinämischer NZW-Kaninchen:

20 Methodik:

Bei männlichen NZW-Kaninchen mit einem durchschnittlichen Ausgangswert des Serumcholesterins von 25 mg/dl wurde durch eine zweiwöchige Gabe eines mit 0,2 % Cholesterin angereicherten Futters eine mäßige bis starke Hypercholesterinämie erzeugt. Es wurden drei Gruppen á 6 Tieren so zusammengestellt, daß deren mittlerer (erhöhter) Serum-Cholesteringehalt etwa 61 bis 69 mg/dl betrug. Unter den 6 Tieren  
25 waren jeweils 5 mit einer mäßigen Hypercholesterinämie enthalten (Werte zwischen 30 und 51 mg/dl) und 1 Tier mit einem stark erhöhten Serumcholesterinwert. Bei weiterem Angebot des mit 0,2 % Cholesterin angereicherten Kaninchenfutters erhielten sie oral per Schlundsonde Polyhydroxymethylen-L (PHM-L; Hersteller: Riedel de Haen, Artikelnummer 39 350) die Kontrolle lediglich das Vehikel 1 % @Tylose MH 300 (Methylhydroxyethylcellulose; Hersteller: HOECHST AG).  
30

Die Dosierungen betrugen 125 bzw. 500 mg/kg Körpergewicht/Tag PHM-L, einmal täglich verabfolgt. Insgesamt wurden 10 Applikationen verabreicht, und auch in der sich unmittelbaren anschließenden Auslaßphase (keine weitere Verabreichung von PHM-L oder Tylose®, jedoch weiterhin Gabe von Cholesterindiätfutter) wurde das Verhalten des Serumcholesterins verfolgt. Die Daten sind in den Tabellen 1a, b dargestellt. Neben den Absolutwerten (mg/dl Cholesterin) sind für die 2 Gruppen der mit PHM-L behandelten Tiere die mittleren prozentualen Veränderungen des Serumcholesterins gegenüber der Kontrollgruppe  
35 (1 % @Tylose MH 300) angegeben. Es kann somit beurteilt werden, welchen Effekt die Behandlung mit PHM-L dosis- und zeitabhängig hat und wie sich die Serumcholesterinkonzentration nach dem Absetzen der PHM-L-Behandlung, während der Auslaßphase weiterentwickelt.

40 Ergebnis:

Mit Dosierungen von 125 oder 500 mg/kg/Tag ist man in der Lage, die bestehende Hypercholesterinämie der Kaninchen zu reduzieren und dies auch anhaltend während der bis zur 32tägigen Auslaßphase. In  
45 einem analogen früheren Versuch war die Dosierung von 250 mg/kg/Tag ebenfalls antihypercholesterinämisch wirksam.

50

55

VERSUCHSPLAN	
	Gesamtversuchsdauer: 58 Tage
	Umstellung auf Cholesterindiätfutter: 1. Tag
5	Erste PHM-L-Applikation: 16. Tag
	Letzte PHM-L-Applikation: 26. Tag
	Letzte Probennahme/Versuchsende: 58. Tag
	Tierart: weiße männliche Neuseeländer-Kaninchen
	Stamm: NZB
10	Tierzahl: 18 (3 x 6)
	Applikationsart: per os (Magensonde)
	Vehikel: 1 % Tylose MH 300
	Zahl der Applikationen: 10
15	Futterart: 0,2 %ige Cholesterindiät basierend auf handelsüblichem Futtermehl

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 1a:

Präparat (Dosis)		Tier Nr.	Serumcholesterin [mg/dl]						
			Ausgangswerte vor Applikationsbeginn des Präparates		Werte während der Applikation des Präparates		Werte nach Absetzen des Präparates		
			1.	11. Diät-tag	3.	8. Applika-tionstag	4.	12.	32. Aus-laftag
Kontrolle Tylose MH 300 (1 %ig)	1	26	32	34	34	34	39	27	80
	2	24	32	48	43	38	32	32	168
	3	24	37	47	61	75	94	-	-
	4	26	40	43	47	28	25	104	104
	5	27	51	67	83	89	75	123	123
	6	36	221	350	364	464	406	601	601
X S		27 4,5	69 74,8	98 124	105 128	122 169	110 148	215 218	
PHM-L (125 mg/kg/Tag)	7	21	36	34	47	65	34	105	105
	8	20	30	21	18	20	20	-	-
	9	20	31	44	48	55	46	84	84
	10	27	42	28	35	35	30	66	66
	11	21	50	56	72	64	66	177	177
	12	26	203	247	270	337	361	380	380
X S		23 3,2	65 68	72 87	82 94	96 119	93 132	162 129	
% von Kontrolle		-	-	-27 %	-22 %	-21 %	-15 %	-25 %	

X = arithmetisches Mittel S = Standardabweichung



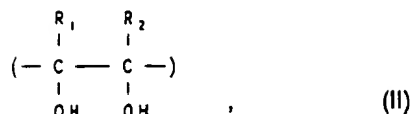
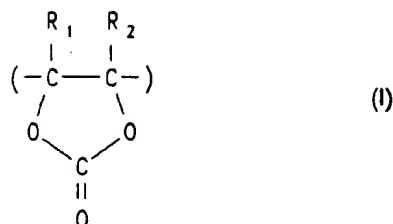
Tabelle 1b:

Präparat (Dosis)	Tier Nr.	Serumcholesterin [mg/dl]					
		Ausgangswerte vor Applikationsbeginn des Präparates		Werte während der Applika- tion des Präparates		Werte nach Absetzen des Präparates	
		1.	11. Diät- tag	3.	8. Applika- tionstag	4.	12. 32. Aus- laßtag
PHM-L (500 mg/kg/Tag)	13	28	38	28	32	39	57
	14	24	30	32	31	28	54
	15	20	31	41	65	57	90
	16	28	43	42	41	58	77
	17	28	51	96	71	38	100
	18	26	174	152	178	170	333
X		26	61	65	70	65	119
S		3,9	56	49	56	53	107
% von Kontrolle		-	-	-34 %	-33 %	-47 %	-45 %

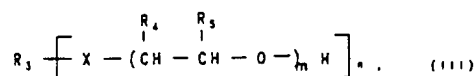
X = arithmetisches Mittel S = Standardabweichung

## 55 Patentansprüche

1. Arzneimittel, enthaltend ein Polymerisat, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymerisat im wesentlichen Einheiten (I) und/oder (II) als Bestandteile des Basispolymeren enthält



worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, und gegebenenfalls kleine Mengen von weiteren Monomereinheiten, wobei das Basispolymere noch Einheiten kovalent gebunden enthält, die sich ableiten von mindestens einer Verbindung der Formel (III)



worin die Symbole  $R_3$ ,  $X$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $m$  und  $n$  die folgende Bedeutung haben:

- |    |                 |  |
|----|-----------------|--|
| 30 | $R_3$           | einen Kohlenwasserstoffrest mit 4 bis 30 Kohlenstoff-Atomen;   |
|    | $X$             | -O-, -NH- und/oder -COO-;  |
|    | $R_4$ und $R_5$ | unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoff-Atomen, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste $R_4$ und $R_5$ Wasserstoff ist; |
| 35 | $m$             | eine ganze Zahl von 1 bis 40;  |
|    | $n$             | 1, 2, 3 oder 4;  |
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Basispolymere mindestens 95 Gew.-% Einheiten der Formel (II), bezogen auf die Gesamtmenge an Einheiten (I) und (II), enthält.
  3. Arzneimittel nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Einheiten gemäß Formel (III) 1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Basispolymere, beträgt.
  4. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$  und  $R_2$  in Formel (I) und Formel (II) für Wasserstoff stehen.
  5. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  für einen Alkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen,  $X$  für -O- und/oder -COO-,  $R_4$  und  $R_5$  für Wasserstoff,  $m$  für 5 bis 35 und  $n$  für 1 oder 2 stehen.
  6. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  für einen Alkylrest mit 12 - 20 Kohlenstoffatomen und  $X$  für -O- und/oder -COO- stehen.
  7. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß  $X$  für -O- steht.
  8. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Gemisch aus mindestens einem Polymerisat, enthaltend Einheiten gemäß den Formeln (I) und/oder (II)

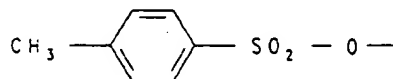
und mindestens einer Einheit, abgeleitet von einer Verbindung der Formel (III) und mindestens einem vernetzten oder unvernetzten alkylierten Polyethylenimin, wobei das Ausgangspolyethylenimin eine Molmasse von 10 000 bis 10 000 000 aufweist und das Alkylierungsmittel der Formel (IV) entspricht

5 R-X, (IV)

worin

X Chlor, Brom, Jod,  $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-O-}$  oder

10



15

ist und

R ein geradkettiger, verzweigter oder cyclischer  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_{30}$ -Alkylrest ist, der gegebenenfalls substituiert ist mit einem mono- oder bicyclischen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 5 bis 10 Ringkohlenstoffatomen oder mit einem Phenylrest und der im Falle eines vernetzten alkylierten Polyethylenimins als Vernetzungsmittel ein  $\alpha,\omega$ -Dihalogenalkan mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein höher funktionelles Halogenalkan mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen enthält.

9. Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß R in Formel IV ein ggf. verbrückter Cycloalkylrest mit 5 bis 30 Kohlenstoffatomen ist, der monocyclisch, bicyclisch, tricyclisch oder polycyclisch ist.

10. Arzneimittel nach den Ansprüchen 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß R in Formel (IV) Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecanyl, einen bicyclischen Rest wie Decalyl, Hydrindanoyl, einen verbrückten Rest wie Norbornyl, oder einen polycyclischen Rest wie Cyclopentanoperhydrophenanthren oder ein davon abgeleitetes Ringsystem oder Derivat bedeutet.

11. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie Polyethylenimine mit einem Molekulargewicht von 100 000 bis 10 000 000 enthalten.

12. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich ein weiteres ein Gallensäuresequestrans und/oder einen anderen Lipidsenker enthält.

13. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es bioinerte Trägerstoffe wie Aktivkohle, Cellulose, Chitosan, Cyclodextrine, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol oder Polyacrylsäure(n)derivate, sowie gegebenenfalls weitere Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthält.

14. Verwendung des Arzneimittels nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 zur Senkung eines erhöhten Plasmacholesterinspiegels.

15. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymerisat, enthaltend Einheiten gemäß den Formeln (I) und/oder (II) und mindestens einer Einheit, abgeleitet von einer Verbindung der Formel (III) sowie gegebenenfalls ein Polyethyleniminderivat mit einem physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren Zusatz- und/oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform gebracht wird.

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 10 4655

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 5)
D, A	DE-A-3 413 904 (HOECHST AG) * das ganze Dokument *	1-15	A61K31/765
	---		
A	EP-A-0 334 673 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO. LTD) * Ansprüche 1-4 *	1-15	
	---		
A	EP-A-0 459 632 (ROHM AND HAAS COMPANY) * Ansprüche 1-23 *	1-15	
	---		
A	EP-A-0 400 848 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED) * Ansprüche 1-10 *	1-15	
	-----		
			BEFORSCHTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 5)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MUENCHEN		Abschlußdatum der Recherche 23 JUNI 1993	Prüfer TZSCHOPPE D. A.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zitiert in der Literatur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überlappendes Dokument	

EPO FORM 150 (01.91) (P0001)